

KORELASI KADAR ASAM URAT DAN LAKTAT  
DEHIDROGENASE DENGAN FERITIN SERUM PADA  
PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR

Kajian Feritin sebagai Penanda *Iron Overload* pada Pasien Talasemia Beta Mayor

TESIS

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister  
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga  
Minat Utama Ilmu Biomedik



Oleh:  
Dessy  
NIM: S501208037

Program Pendidikan Pascasarjana Program Studi Magister Kedokteran Keluarga  
Minat Utama Ilmu Biomedik  
Universitas Sebelas Maret  
Surakarta  
2017


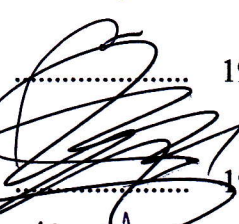
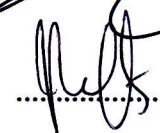
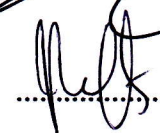
HALAMAN PENGESAHAN

KORELASI KADAR ASAM URAT DAN  
LAKTAT DEHIDROGENASE DENGAN FERITIN SERUM  
PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR

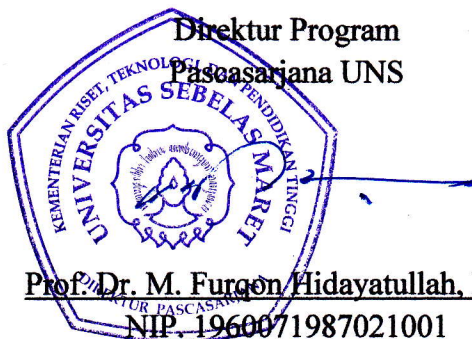
Kajian Feritin sebagai Penanda *Iron Overload* pada Pasien Talasemia Beta Mayor

Disusun Oleh:  
Dessy  
NIM: S501208037

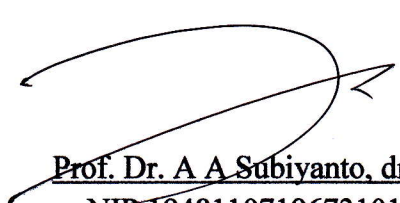
Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Prof. Dr. J. B. Suparyatmo, dr., SpPK(K) NIP. 194303222012051049K		19 April 2017
Sekretaris	Brian Wasita, dr., SpPA., PhD NIP. 197907222005011003		19 April 2017
Anggota	Dr. H. Hari Wujoso, dr., MM., SpF NIP. 196210221995031001		19 April 2017
Anggota	M. I. Diah P., dr., MSc., SpPK(K) NIP. 197609062014092001		19 April 2017

Telah dipertahankan di depan penguji  
Dinyatakan telah memenuhi syarat  
Pada tanggal 19 April 2017



Kepala Program Studi Magister  
Kedokteran Keluarga



Prof. Dr. A A Subiyanto, dr., MS.  
NIP. 1948110719673101003

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Penulis menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

Tesis yang berjudul: **“KORELASI KADAR ASAM URAT DAN LAKTAT DEHIDROGENASE DENGAN FERITIN SERUM PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR”** ini adalah karya penelitian penulis sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka penulis bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).

Surakarta, April 2017



Dessy  
S501208037

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul: KORELASI ANTARA KADAR ASAM URAT DAN LAKTAT DEHIDROGENASE DENGAN FERITIN SERUM PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR. Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik pada Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta.

Penulis mengucapkan terimakasih yang tidak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs., MS selaku Rektor UNS Surakarta yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Magister di Program Pascasarjana UNS Surakarta.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, MPd selaku Direktur Program Studi Pascasarjana UNS Surakarta yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Magister di Program Pascasarjana UNS Surakarta.
3. Dr. Endang Agustinar, M. Kes selaku Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr Moewardi (RSDM) di Surakarta yang telah mendukung dan menyediakan sarana penelitian Program Pascasarjana UNS Surakarta.
4. Prof. Dr. A. A Subiyanto, dr., MS selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana UNS Surakarta yang telah memberikan kesempatan mengikuti pendidikan Program Kedokteran Keluarga.
5. Dr. H. Hari Wujoso, dr., MM., SpF selaku pembimbing I atas segala kebaikan dan kesabarannya telah memberikan bimbingan kepada penulis sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
6. M. I. Diah Pramudianti, dr., MSc., SpPK(K) selaku pembimbing II dan Kepala Kelompok Satuan Medik Patologi Klinik (PK) RSDM yang telah memberikan saran dan pengarahan selama penyusunan tesis ini

7. B. Rina A. Sidharta, dr., SpPK(K) selaku Ketua Program Studi PK dan Kepala Instalasi PK RSDM Surakarta yang telah mengizinkan pelaksanaan penelitian dilakukan di Instalasi PK RSUD dr. Moewardi Surakarta
8. Dian Ariningrum, dr., SpPK, MKes selaku Kepala Bagian PK RSDM, dan selaku guru penulis yang selalu memberikan bimbingan, motivasi dan arahan yang berarti kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
9. Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr., SpPK(K), selaku guru besar penulis di PK Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dan RSDM Surakarta yang selalu memberikan motivasi dan arahan yang berarti kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
10. Tahono, dr., SpPK (K) selaku guru penulis di PK RSDM Surakarta yang selalu memberikan bimbingan, motivasi dan arahan yang berarti kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
11. Yuwono, dr., SpPK, Tonang Dwi Ardyanto, dr., SpPK., PhD., Amiroh Kurniati, dr., MKes., SpPK., Sienny Linawaty, dr., MSc., SpPK., Kunti Dewi S., dr., MKes., SpPK yang selalu memberikan bimbingan, motivasi dan arahan yang berarti kepada penulis.
12. Kedua orang tua tercinta atas segala doa dan nasehatnya, suami tercinta Tobri atas segala doa, pengertian, pengorbanan dan kasih sayangnya serta adik tersayang atas dukungan dan doanya.
13. Semua pihak yang telah banyak membantu penelitian ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Penulis berharap kritik dan saran untuk perbaikan tesis ini. Penulis juga berharap semoga tesis ini dapat mendorong penelitian lebih lanjut dan memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi semua pihak yang membutuhkan.

Surakarta, April 2017

Dessy

## DAFTAR ISI

	Halaman
Pernyataan Keaslian Tesis .....	iv
Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi .....	vii
Daftar Gambar .....	viii
Daftar Tabel .....	ix
Daftar Lampiran .....	x
Daftar Singkatan .....	xi
Abstrak .....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Keaslian Penelitian .....	5
<b>BAB II. LANDASAN TEORI</b> .....	<b>7</b>
A. Tinjauan pustaka .....	7
1. Thalasemia Beta Mayor .....	7
2. Asam Urat .....	10
3. Laktat Dehidrogenase .....	16
4. Feritin .....	19
5. Korelasi Asam urat, Laktat Dehidrogenase, dan Feritin .....	23
B. Kerangka Teori .....	25
C. Hipotesis Penelitian .....	26
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>27</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian .....	27
B. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	27
C. Populasi Penelitian dan Teknik Sampling .....	27
D. Besar Sampel .....	28
E. Identifikasi Variabel Penelitian .....	29
F. Definisi Operasional Variabel dan Pengukuran .....	29
G. Bahan dan Alat .....	30
H. Cara Penelitian .....	30
I. Skema Alur Penelitian .....	31
J. Kontrol Kualitas Internal .....	31
K. Analisis Statistik .....	32
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>34</b>
A. Validitas Uji Analitik .....	34
B. Karakteristik Subjek Penelitian .....	35
C. Hasil Uji Beda Variabel Penelitian antara Laki-laki dan Perempuan .....	37
D. Hasil Uji Korelasi Feritin .....	38
E. Pembahasan .....	41
<b>BAB V. SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>46</b>
A. Simpulan .....	46
B. Saran .....	46
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>48</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Asal sebaran talasemia alfa dan beta di dunia .....	8
Gambar 2. Stuktur molekul hemoglobin .....	9
Gambar 3. Jalur sintesis asam urat.....	12
Gambar 4. Gambaran pembentukan inti feritin melalui proses oksidasi oleh subunit H dan hidrolisis oleh subunit L.....	22
Gambar 5. Kerangka berfikir .....	25
Gambar 6. Skema alur penelitian .....	31
Gambar 7. Grafik korelasi umur dan feritin.....	39
Gambar 8. Grafik korelasi lamanya transfusi dan feritin.....	39
Gambar 9. Grafik korelasi asam urat dan feritin.....	40
Gambar 10. Grafik korelasi LDH dan feritin.....	40

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Keaslian penelitian.....	6
Tabel 2. Komposisi subunit pada isoenzim LDH .....	17
Tabel 3. Persentase relatif isoenzim LDH pada berbagai jaringan .....	18
Tabel 4. Batas KV maksimum parameter penelitian .....	32
Tabel 5. Panduan intepretasi hasil uji korelasi .....	33
Tabel 6. Uji presisi hari ke hari.....	35
Tabel 7. Uji akurasi.....	35
Tabel 8. Uji beda kadar asam urat, LDH, feritin antara laki-laki dan perempuan.....	37
Tabel 9. Hasil uji korelasi asam urat, LDH dan variabel lain dengan feritin.....	38



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Biodata peneliti .....	52
Lampiran 2. Surat pernyataan/persetujuan penelitian .....	53
Lampiran 3. <i>Ethical clearance</i> .....	54
Lampiran 4. Prosedur operasional alat ADVIA 1800 .....	55
Lampiran 5. Prosedur pemeriksaan asam urat .....	63
Lampiran 6. Prosedur pemeriksaan laktat dehidrogenase .....	65
Lampiran 7. Prosedur pemeriksaan feritin .....	67
Lampiran 8. Data karakteristik .....	68
Lampiran 9. Uji normalitas .....	71
Lampiran 10. Uji beda .....	72
Lampiran 11. Uji korelasi .....	73

## DAFTAR SINGKATAN

ALT	<i>Alanin aminotransferase</i>
AMP	Adenosin monofosfat
AST	<i>Aspartat aminotransferase</i>
AU	Asam urat
CCHF	<i>Crimean-Congo Hemorrhagic fever</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
d%	Nilai bias
dl	Desiliter
ELFA	<i>Enzyme-linked fluorecence assay</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
Fe <sup>2+</sup>	Ion ferro
Fe <sup>3+</sup>	Ion ferri
g/dl	Gram per desiliter
GLUT	<i>Glucose transporter</i>
GMP	Guanosin monofosfat
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrogen peroksida
Hb	Hemoglobin
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IK	Interval kepercayaan
IL-6	Interleukin 6
IMP	Inosin monofosfat
IRE	<i>Iron responsive element</i>
kDa	kiloDalton
KV	Koefisien variasi
L-P	<i>Lactate to pyruvate</i>
LD	Isoenzim laktat dehidrogenase
LDH	Laktat dehidrogenase
Mg	Miligram
MRP	<i>Multidrug resistance protein</i>
μg/l	Mikrogram per liter
μl	Mikroliter
NA	Nilai aktual
NAD	<i>Nicotinamide adenin dinucleotide</i>
NADH	<i>Nicotinamide adenin dinucleotide hydrogen</i>
nm	Nanometer
ng/ml	Nanogram/mililiter
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NPN	Nitrogen non protein
NTBI	<i>Non-transferin binding iron</i>
OAT	<i>Organic ion transporter</i>
OR	<i>Odd ratio</i>
P-L	<i>Pyruvate to lactate</i>
PK	Patologi Klinik
PTA	<i>Phosfotungstate assay</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RS	Rumah sakit
RSDM	Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi

SB	Simpangan Baku Sel
SDM	darah merah
TB	Tuberkulosis
TBM	Talasemia beta mayor
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necroting factor <math>\alpha</math></i>
U/l	Unit per liter
UNS	Universitas Sebelas Maret
URAT	<i>Urate transporter</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Dessy. S501208037. 2017. **Korelasi kadar asam urat dan laktat dehidrogenase dengan feritin serum pada pasien talasemia beta mayor.** TESIS. Pembimbing I: Dr. H. Hari Wujoso, dr., MM., SpF., Pembimbing II: M. I. Diah P., dr., MSc., SpPK(K). Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

#### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Talasemia beta mayor (TBM) merupakan penyakit hemoglobinopati hereditas, ditandai anemia (hipoksia), peningkatan radikal bebas, dan *iron overload* yang dapat mengakibatkan peningkatan kadar asam urat, laktat dehidrogenase (LDH) dan feritin. Pemeriksaan feritin sangat penting untuk mencegah komplikasi akibat *iron overload*, namun tidak semua laboratorium menyediakan pemeriksaan ini dan harga masih mahal. Tujuan penelitian ini menganalisis korelasi kadar asam urat dan LDH dengan feritin serum untuk mendeteksi terjadinya *iron overload* sebelum pemeriksaan feritin pada TBM.

**Metode:** Penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang pada 43 rekam medis pasien TBM berusia 5-17 tahun di RSDM bulan Januari 2015 sampai November 2016. Data dianalisis dengan uji beda dan uji korelasi *Pearson*. Nilai  $p < 0,05$  bermakna secara statistik.

**Hasil:** Subjek penelitian terdiri dari 21 (48,8%) rekam medis pasien laki-laki dan 22 (51,2%) pasien perempuan, dengan median umur 10 tahun dan lamanya transfusi 5 tahun. Rerata kadar asam urat, LDH dan feritin secara berurutan adalah  $4,67 \pm 0,98$  mg/dl,  $578,07 \pm 177,03$  U/l,  $4350,30 \pm 1646,90$  ng/ml. Uji beda kelompok pasien perempuan dan laki-laki tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik pada variabel umur, lamanya transfusi, kadar asam urat, LDH, maupun feritin. Uji korelasi *Pearson* umur, lamanya transfusi, asam urat, LDH dengan feritin didapatkan berturut-turut  $r = 0,281$  ( $p = 0,068$ ),  $r = 0,381$  ( $p = 0,012$ ),  $r = 0,584$  ( $p = 0,001$ ),  $r = -0,170$  ( $p = 0,277$ ).

**Simpulan:** Terdapat korelasi positif sedang dan bermakna antara asam urat dan feritin. Tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik antara LDH dan feritin. Pemeriksaan asam urat dapat disarankan rutin dilakukan untuk mendapatkan gambaran kadar feritin pada pasien TBM.

**Kata kunci:** *talasemia beta mayor, asam urat, laktat dehidrogenase, feritin*

Dessy. S501208037. 2017. *Correlation between uric acid, lactate dehydrogenase and serum ferritin in beta thalassemia major patients*. THESIS. Supervisor I: Dr. H. Hari Wujoso, dr., MM., SpF., Supervisor II: M. I. Diah P., dr., MSc., SpPK(K). Postgraduate Program of Family Medicine Magister's Sebelas Maret University Surakarta.

#### **ABSTRACT**

**Background:** Beta thalassemia major (BTM) is a hereditary hemoglobinopathy disease characterized by anemia (hypoxia), increased free radicals, and iron overload, which lead to elevated uric acid, lactate dehydrogenase (LDH) and ferritin. Ferritin is an important test to prevent complication due to iron overload, but not all laboratories provide this test and its an expensive cost. This study purpose to analyze the correlation of uric acid, LDH and serum ferritin to detect iron overload before ferritin test in BTM.

**Methods:** This observational analytic cross sectional study on 43 medical records of BTM patients aged 5-17 years at RSDM on January 2015 to November 2016. Data were analyzed with mean difference and Pearson's correlation. Statistically significant if p-value <0.05.

**Results:** The study involved 21 (48.8%) medical records of male patients and 22 (51.2%) female, with a median age of 10 years and duration of transfusion 5 years. The mean levels of uric acid, LDH and ferritin respectively was  $4.67 \pm 0.98$  mg/dl,  $578.07 \pm 177.03$  U/l,  $4350.30 \pm 1646.90$  ng/ml. No statistically significant differences in age, duration of transfusion, uric acid, LDH, and ferritin between mans and women. Pearson's correlation test of age, duration of tranfusion, uric acid, LDH with ferritin was respectively  $r=0.281$  ( $p=0.068$ ),  $r=0.381$  ( $p=0.012$ ),  $r=0.584$  ( $p=0.001$ ),  $r= -0.170$  ( $p=0.277$ ).

**Conclusion:** There was a moderate positive significant correlation between uric acid and ferritin. There were no statistically significant correlation between LDH and ferritin. Routine uric acid test may be recommended to estimate ferritin level in BTM.

**Keywords:** Beta thalassemia major, uric acid, lactate dehydrogenase, ferritin